

<https://helda.helsinki.fi>

---

## Mikrobilääkkeille resistentit bakteerit yleistyvät

Sihvonen, Reetta

2018

---

Sihvonen , R , Holma , T & Pätäri-Sampo , A 2018 , ' Mikrobilääkkeille resistentit bakteerit yleistyvät ' , Duodecim , Vuosikerta. 134 , Nro 15 , Sivut 1467-1475 . <  
<https://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14428> >

---

<http://hdl.handle.net/10138/304196>

---

publishedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

Reetta Sihvonen, Tanja Holma ja Anu Pätäri-Sampo

## Mikrobilääkkeille resistentit bakteerit yleistyvät

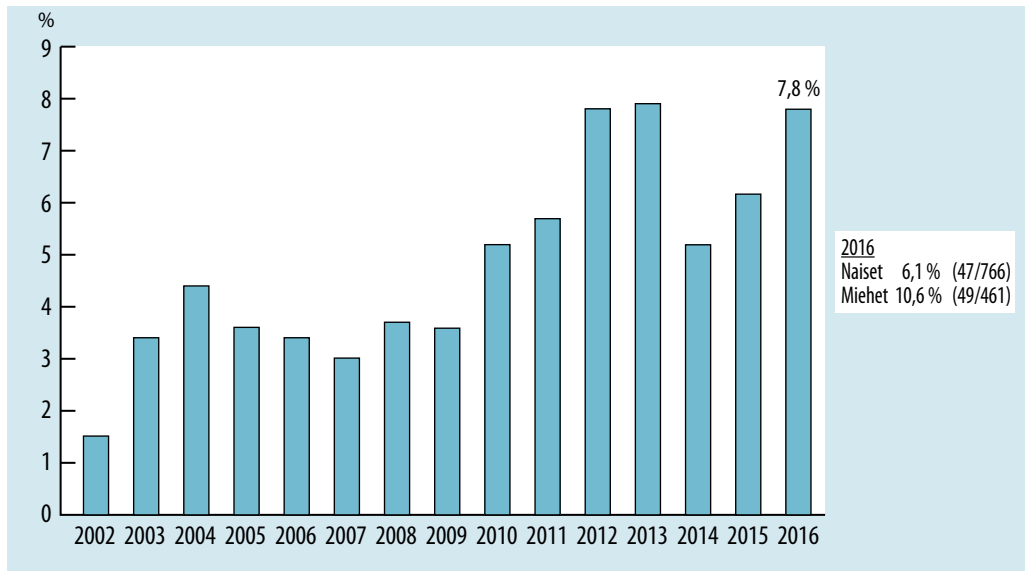
Mikrobilääkkeet ovat mahdollistaneet modernin lääketieteen kehityksen, mutta bakteerien muuttuminen resistenteiksi uhkaa ihmisten terveyttä kaikkialla maailmassa. Globaali ihmisten, eläinten ja elintarvikkeiden liikkuminen lisää väestön kolonisoitumista moniresistenteillä bakteereilla. Esimerkiksi ESBL (laajakirjainen beetalaktamaasi) -*Escherichia coli* on yleistynyt Suomessa kaikissa ikäryhmissä. Mikrobilääkehoito lisää resistenttejä kantoja, erityisesti yksittäisille potilaille väärin indikaatioihin annettuna. Metisilliiniresistentin *Staphylococcus aureuksen* (MRSA) kantajuus yleistyy, mihin vaikuttaa sairaalahoidon lisäksi MRSA-kantojen leviäminen ympäristöömme. ESBL ja karbapenemaaseja tuottava enterobakteeri (CPE) -*Klebsiella pneumoniae* -kannat vaikeuttavat puolustuskyvyltään heikentyneiden potilaiden infektioiden hoitoa ja lisäävät kuolleisuutta. Rokotusten ansiosta pneumokokkitaudit lapsiväestössä ovat selvästi vähentyneet ja pneumokokkien mikrobilääkeresistenssi on merkittävästi vähentynyt. Mikrobilääkeresistenssin torjuntaan on vaikutettava joka tasolla yksittäisestä potilaskontaktista yhteiskunnalliseen päätöksentekoon.

**B**akteereihin kohdistuvat mikrobilääkkeet ovat yksi merkittävimmistä ihmiskunnan keksinnöistä. Infektiokuolleisuuden vähentämisen lisäksi ne ovat mahdollistaneet modernin lääketieteen kehityksen monella rintamalla. Esimerkiksi syöpähoidot, elinsiirrot, ennenaikaisesti syntyneiden lasten hoito, palovammahoidot ja erilaisten proteesien asennukset eivät olisi mahdollisia ilman mikrobilääkkeitä. Luonnollisten mutaatiomekanismien ja hankinnaisten resistenssiominaisuuksien kautta bakteeripopulaatiot vaihtelevat ja mikrobilääkkeen läsnäolo aiheuttaa valintapaineen, minkä seurauksena mikrobilääkkeelle resistentti osa bakteeripopulaatiosta selviää ja runsastuu (1).

Ympäristöön jouduttuaan mikrobilääkkeet aiheuttavat samaa resistenttien kantojen valikoitumista kuin hoidon aikana ihmisessä. Ongelmana on väestön kolonisoituminen resistenteilla bakteereilla, jolloin tilaisuuden tullessa, esimerkiksi puolustuskyvyn heikentyessä, tällainen kanta voi aiheuttaa infektion. Resistenssin lisääntyessä myös tavanomaisiin in-

fektioihin voidaan jatkossa kuolla. Resistentin bakteerin aiheuttamaan infektiin joudutaan käyttämään laajakirjoisempia mikrobilääkkeitä, joilla on enemmän haittavaikutuksia ja jotka voivat olla kalliimpia. Hoidot myös pitkittyvät ja hoitokulut ja kuolleisuus lisääntyvät.

Euroopan tautienehkäisy- ja -valvontakeskuksen (ECDC) vuoden 2007 arvion mukaan mikrobilääkeresistenssi aiheuttaa pelkästään 500 miljoonan asukkaan Euroopassa 25 000 ylimääräistä kuolemaa vuosittain ja 2,5 miljoonaa ylimääräistä sairaalapäivää (2). Vastaavat luvut 70 miljoonan asukkaan Thaimaassa ovat 38 000 kuolemaa ja 3,2 miljoonaa sairaalapäivää. Ero johtuu siitä, että mikrobilääkeresistenssi on merkittävästi yleisempää Thaimaassa, jossa suurin osa väestöstä kantaa resistenttejä bakteereja suolistossaan (3). Globalisaatio lisää ihmisten, eläinten ja tuotteiden liikkuvuutta ja siirtää resistenttejä bakteerikantoja laajoille alueille. Mikrobilääkkeiden tehon heikkeneminen on läsnä oleva, näkymätön globaali uhka, joka on otettava vakavasti.



**KUVA 1.** Laajakirjoista beetalaktamaasia (ESBL) tuottavien *E. colien* osuus *E. coli* -bakteremioissa (%) Husin alueella vuosina 2001–2016.

## Laajakirjoisia kefalosporiineja hajottavia entsyymejä tuottavat enterobakteerit eli ESBL-kannat

Laajakirjoiset beetalaktamaasit (extended-spectrum beta-lactamases, ESBL) ovat bakteerien tuottamia entsyymejä, jotka pystyvät hajottamaan ensimmäisen, toisen ja kolmannen polven kefalosporiineja, esimerkiksi kefaleksiinia, kefuroksiimia ja keftriaksonia. Näitä entsyymejä esiintyy erityisesti *Enterobacteriaceae*-heimon sauvabakteereissa, enterobakteereissa, joista tärkeimmät ovat *E. coli* ja *K. pneumoniae*. Kliinisistä bakteriologisista näytteistä ESBL-kantoja löytyy jo kaikenikäisiltä, ja Suomessa veriviljelyistä eristetyistä *E. coli* -kannoista 6 % on ESBL-kantoja (4). ESBL- *E. colien* osuus virtsasta eristetyistä kannoista oli vuonna 2016 naisilla 2 % ja miehillä 6 %, ja osuudet suurenevät. Husin alueella veriviljelyiden ESBL- *E. colien* osuus on Suomen tilastoihin verrattuna hieman suurempi, ja huomionarvoista on, että ESBL-kannan löytyminen miesten veriviljelyistä on yleisempää kuin naisten (KUVA 1). Husin alueella todetaan noin 2 500 uutta ESBL-tapausta vuosittain seulonta- ja infektionäytteistä (5).

Suomalaisista matkailijoista ennen matkalle lähtemistä ESBL-kannalla kolonisoituneita oli noin 1 %, kun taas matkan jälkeen 21 % (6). Tutkimuksessa kohdemaata ja se, käyttikö osallistujia matkalla mikrobilääkkeitä turistirituuliin, vaikuttivat kolonisoitumisriskiin. Intiaan ja Etelä-Aasiaan suuntautuneilla matkoilla riski kolonisoitua oli suurin, sillä jopa 80 % matkailijoista kolonisoitui, mikäli päätyi käyttämään mikrobilääkekuuria, yleisimmin fluorokinolonia, turistirituuliin. Ilmiön ajatellaan johtuvan kolonisaatioresistenssistä. Fluorokinoloni heikentää suolistoa suojelevan oman fluorokinoloniherkän *E. coli* -kannan kykyä vastustaa suolistoon tunkeutuvaa, useimmiten fluorokinoloniresistenttiä ESBL-kantaa (7).

Muun muassa Thaimaassa ja Egyptissä väestön ESBL-kantajuus on yleistä, noin 60–70 % (3). Näissä maissa mikrobilääkkeiden saatavuutta ei kontrolloida resepteillä, jolloin niitä käytetään väärin indikaatioihin ja väärin annoksina. Tällöin resistenssiä kehittyi ja resistentit kannat leviävät eritteiden välityksellä ympäristöön (esimerkiksi jokivesiin) ja sairaaloihin huonomman hygienian vuoksi.

Mikrobilääkkeitä käytetään maailmalla runsaasti eläintuotannossa kasvun edistämiseen ja

infektioiden hoitoon, mikä tuottaa eläimiin ja elintarvikkeisiin resistenttejä bakteeriklooneja (1). Kasvunestäjien käyttö on Euroopassa kielletty, mutta Yhdysvalloissa ei. Muun muassa suurin osa Alankomaissa myydyistä broilerinlihasta sisältää ESBL- *E. coli* -kantoja (8). Elin-tarvikevirasto EVIRA tutkii tuotantoeläimistä, kuten siipikarjasta, naudoista ja sioista, sekä niiden lihasta ESBL-bakteerien esiintymistä EU-ohjelman mukaan. Sioista sekä naudan- ja sianlihasta ESBL-kantoja on löytynyt vain vähän tai ei ollenkaan. Sen sijaan vuonna 2015 maahantuoduista siipikarjaparvista 20 %:ssa todettiin ESBL-kantoja, kun taas kotimaassa teurastetuista broileriparvista 7 %:sta löytyi ESBL-kantoja vuonna 2014. ESBL-kantoja on todettu myös hevosilla ja lemmikkieläimillä, esimerkiksi vuonna 2012 kaikista koirilta ja kissoilta eristetyistä *E. coli*ista 4,3 %:ssa todettiin niitä (9).

Bakteerit voivat siirtää ESBL-entsyymiä koodaavia geenejä (*CTX-M*, *TEM*, *SHV*) lajista toiseen muun muassa plasmidien välityksellä. Usein näissä plasmideissa on resistenssiominaisuuksia myös muita mikrobilääkeryhmiä kohtaan, joten kannat ovat yleensä moniresistenttejä (TAULUKKO). ESBL- *E. coli*n aiheuttamia avohoidon virtsatieinfektioita voidaan hoitaa nitrofurantoiinilla, fosfomysiinillä ja pivmesilliinaamilla. Pyelonefriittiä vastaavia infektioita ja urosepsistä hoidetaan yleensä karbapeneemillä (ertapeneemi, meropeneemi), mutta uudempi keftolotsaanin ja tatsobaktaamin yhdistelmäkin on mahdollinen vaihtoehto. On myös mahdollista, jos herkkyysmääritys niin sallii, hoitaa virtsatieperäistä infektiota piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmällä, ja muun muassa Tanskassa käytetään pyelonefriitin kaltaisten infektioiden hoitoon laskimoon annettavaa mesillinaamia tavanomaista suuremmin annoksien. ESBL- *K. pneumoniae* aiheuttaa infektioita enimmäkseen puolustuskyvyltään heikentyneille potilaille, mutta se leviää *E. coli*a hanakammin sairaaloissa potilaasta toiseen ja on aiheuttanut osastoepidemioita. Siksi suositellaankin ESBL- *K. pneumoniae* torjumista sairaaloissa kattavammin kuin *E. coli*n (10).

Enterobakteereihin kuuluvat myös *Salmonella*- ja *Shigella*-lajit, jotka aiheuttavat matkailijoille gastroenteriittejä. Nämä bakteerit voi-

**TAULUKKO.** ESBL- *Escherichia coli*en resistenssi (%) tammi-kuun 2016 alusta lokakuun 2017 loppuun Husin alueen näytteissä.

Lääke	Resistenssi
Siprofloksasiini	63
Tobramysiini	30
Sulfa-trimetopriimi	54
Trimetopriimi	57
Nitrofurantoiini	2
Fosfomysiini	1
Meropeneemi	0
Ertapeneemi	1
Pivmesilliinaami	5
Piperasilliini-tatsobaktaami <sup>1</sup>	6
Keftolotsaani-tatsobaktaami <sup>2</sup>	5
n	1 926

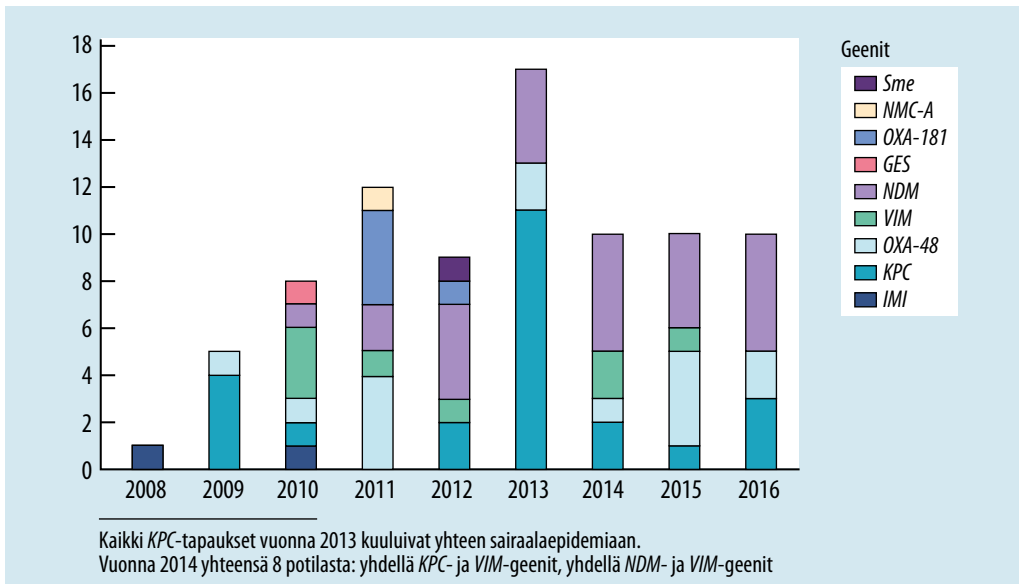
<sup>1</sup>Testattu 291 näytettä

<sup>2</sup>Testattu 61 näytettä

vat kantaa ESBL-entsyymejä, ja HUSLABin tilastoissa tällaisia kantoja oli vuonna 2016 salmonelloista 2 % ja shigelloista 17 %. Usein ESBL-kannat ovat myös resistenttejä fluoro-kinoloneille, mikä vaikeuttaa hoitoa, kun sitä tarvitaan.

## Karbapeneemejä hajottavia entsyymejä tuottavat enterobakteerit eli CPE-kannat

Osa *Enterobacteriaceae*-heimon bakteereista voi tuottaa niin laajakirjoista beetalaktamaasia, että ne kykenevät hajottamaan kefalosporiinien lisäksi myös karbapeneemejä. Näitä entsyymejä esiintyy useimmiten *K. pneumoniaella*, mutta myös *E. coli* voi kantaa niitä. Yleisimmät CPE-entsyymejä tuottavat geenit ovat *KPC*, *NDM*, *OXA-48*, *VIM* ja *IMP*. *KPC*-geenilliset *K. pneumoniae* -kannat ovat levinneet laajasti ympäri maailmaa ja aiheuttaneet ongelmia erityisesti Yhdysvalloissa, Etelä-Euroopassa ja Israelissa. Kreikassa vuonna 2015 veriviljelyistä eristetyistä *K. pneumoniae* -bakteereista karbapeneemiresistenttejä kantoja oli 62 % (11). Suomessa CPE- *E. coli* tai *-K. pneumoniae* -verilöydösta-paukset ovat yksittäisiä, eikä niitä esiinny edes joka vuosi (4). Husin alueella todetaan vuosit-



**KUVA 2.** Karbapenemaasia tuottavat enterobakteerit (CPE) geeneineen Husin alueella vuosina 2008–2016.

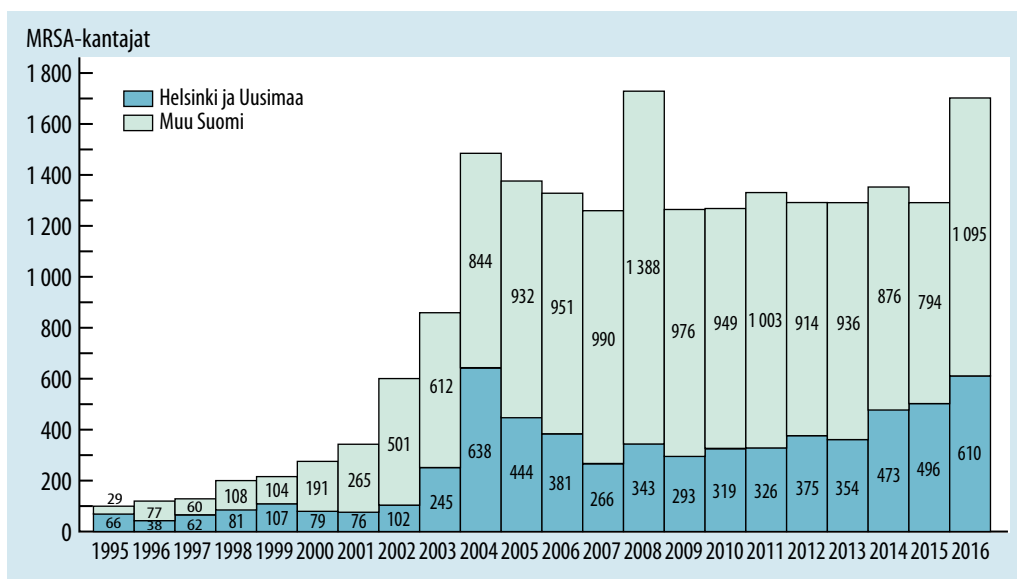
tain CPE-löydös noin 8–10 potilaalla (**KUVA 2**). Nämä löytyvät yleensä seulontaviljelyin, ja potilaat ovat useimmiten muista maista Suomeen sairaalasiirtojen mukana tulleita. CPE-kantojen aiheuttamien infektioiden hoitolääkkeiksi jäävät kolistiini, tigesykliini, aminoglykosidit ja uudempi keftatsidiimin ja avibaktaamin yhdistelmä, joka ei kuitenkaan tehoa Intian niemimaalla yleisiin NDM-geenillisiin CPE-kantoihin. Suun kautta otettavia mikrobilääkkeitä CPE-infektion hoitoon ei käytännössä enää ole.

Usein CPE-kantojen herkkyysmäärittystulokset ovat kuitenkin karua luettavaa: kannat saattavat olla herkkiä vain munuais- ja neurotoksiselle, vaikeasti annosteltavalle kolistiinille. Kolistiiniresistenssiäkin syntyy käytön myötä useilla mekanismeilla, ja pitkään ajateltiin, että kolistiiniresistenssi ei siirry bakteerista toiseen. Vuonna 2015 löytyi kuitenkin siirtyvä plasmidivälitteinen kolistiiniresistenssiä aiheuttava *mcr-1*-geeni, jota sittemmin on löytynyt myös virtsatieinfektioita aiheuttaneista CPE-kannoista. Geeni on tehnyt kannat käytännössä resistentteiksi kaikille nykyisin hoitokäytössä oleville mikrobilääkkeille (12,13). *Mcr*-geenien syntysija on mitä todennäköisimmin Kiinassa, jossa käytetään kolistiinia runsaasti sikojen

ripulin ehkäisyssä. Kiinalaisessa sianlihassa on todettu tätä geeniä sisältäviä enterobakteereja, ja sittemmin geeniä on löytynyt ympäri maailman, muun muassa Tanskasta ja Virosta. Intiasa lääketeollisuuden jätevesien huono puhdistaminen ja mikrobilääkkeiden kontrolloimaton käyttö lisäävät ympäristöön joutuvia mikrobilääkejäämiä, ja bakteerit kehittävät laajasti resistenssiä. Intiassa turisti voikin kolonisoitua CPE-kannalle joutumatta paikalliseen sairaalaan hoitoon, koska ympäristössä on CPE-kantoja jo endeemisenä (14).

## Metisilliiniresistentti *Staphylococcus aureus* eli MRSA

MRSA eroaa tavallisesta *S. aureuksesta* vain herkkydeltään, ja MRSA-kannoilla on ylimääräinen hankinnainen *mecA*- tai *mecC*-geeni. Näiden geenien turvin ne tuottavat PBP2a/c-penisilliiniä sitovaa proteiinia, johon beetalaktaamit sitoutuvat heikosti. Siksi ne ovat resistenttejä beetalaktaamiryhmän mikrobilääkkeistä stafylokokkipenisilliineille, kefalosporiineille ja karbapeneemeille lukuun ottamatta kahta MRSA:ta vastaan kehitettyä kefalosporiinia eli keftaroliinia ja keftobiproolia. Suomen mär-



**KUVA 3.** MRSA-tapaukset Suomessa vuosina 1995–2016 (15).

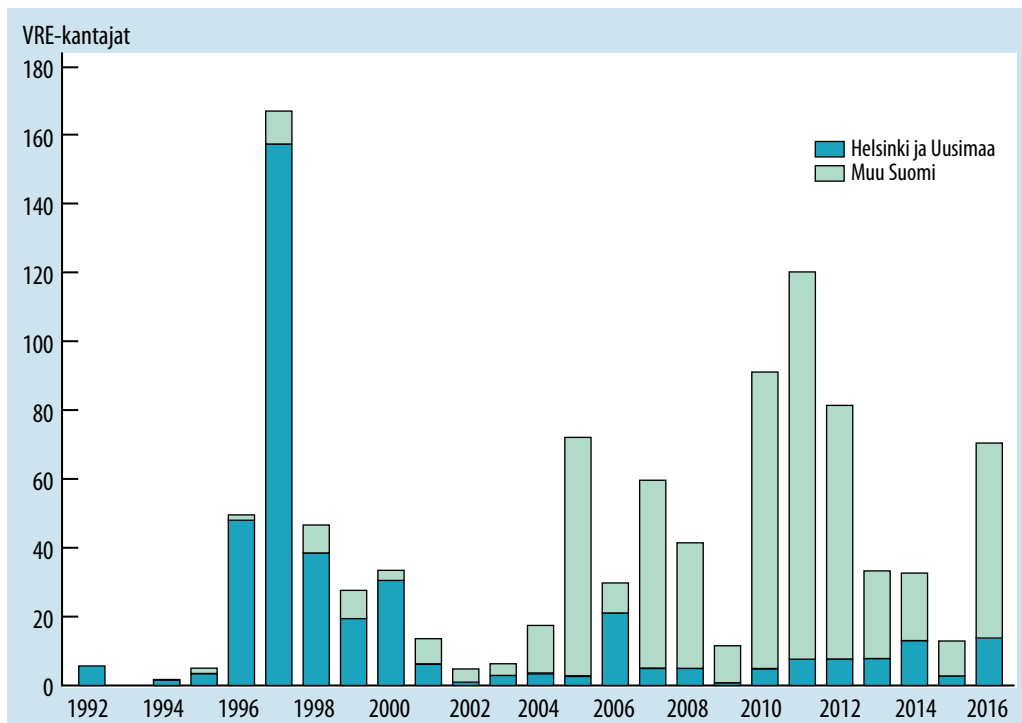
kä- ja veriviljelykannoista noin 2 % on MRSA-kantoja, mutta alueellista vaihtelua esiintyy (4). Muun muassa Helsingin kaupunginsairaaloiden näytteissä MRSA-osuus on noin 7 %. Suurin osa näistä potilaista on avoterveydenhuollosta sairaalapäivystykseen saapuneita potilaita, ja uusien tapausten määrä lisääntyy jatkuvasti (**KUVA 3**) (15). Vuoden 2008 poikkeuksellisen suuri MRSA-tapausmäärä johtui Tampereen alueen epidemiasta, joka saatiin kuriin hyvillä sairaalahygieenisillä toimenpiteillä (16). Vuoden 2016 runsas esiintyminen johtui todennäköisesti lisääntyneestä pakolaisten määrästä. Suomessa ja muissa pohjoismaissa MRSA-tilanteeseen on vaikutettu tehokkaasti. Tilanteemme on hyvin erilainen verrattuna esimerkiksi Romaniaan, jossa jo 57 % veriviljelyiden *S. aureuksista* on MRSA-kantoja (11).

Henkilö voi olla oireeton MRSA-kantaja tietämättään. Vaikka *S. aureus* -infektio on yleensä lievä, on bakteeri virulentti ja kykenee aiheuttamaan infektion myös aiemmin terveille henkilöille. Sairaaloissa MRSA selviytyy hengissä pitkään muun muassa kuivilla pinoilla ja aiheuttaa vuosittain osastoepidemioita.

Tanskassa ja Alankomaissa tuotantoeläimet kuten siat ovat MRSA:n tartunnanlähteitä, ja

siellä sikatilalliset seulotaan MRSA:n osalta, jos he joutuvat sairaalahoitoon. Suomeksikin noin viidesosassa sikatiloista on todettu esiintyvän MRSA:ta (17). Alueilla, joilla sijaitsee paljon suuria sikatiloja, tilojen työntekijöiden ja asukkaiden mahdollinen MRSA-tartunta tulee ottaa huomioon sairaalahoidon yhteydessä seulontaviljelyin ja sairaalahygieenisin toimin. Vuonna 2015 Evira kartoitti MRSA:n esiintymistä pääasiassa kotimaisessa tuoreessa sianlihassa. Näistä näytteistä 3 %:ssa todettiin MRSA-bakteeria, mutta ruokaa ei kuitenkaan pidetä merkittävänä tartunnanlähteenä. Huolellinen keittiöhygienia ja lihatuotteiden kypsentyminen ehkäisevät MRSA-tartuntoja.

Evira on löytänyt MRSA:ta myös satunnaisesti hevosista, koirista ja kissoista (9). MRSA-infektioiden hoidossa voidaan keftaroliiniin ja keftobiproliin lisäksi käyttää herkkyysmäärittelyn ja tilanteen mukaan vankomysiiniä, klindamysiiniä, sulfatrimetopriimia, levofloksasiinia, daptomysiiniä tai linetsolidia. MRSA-kanta saattaa muuttua resistentiksi vankomysiinille, jolloin kyseessä on yleensä vankomysiinille resistentiltä enterokokilta (VRE) saatu *vanA*-geeni, mutta tällaiset kannat ovat erittäin harvinaisia (18).



KUVA 4. Vankomysiinille resistentit enterokokkitapaukset (VRE) Suomessa vuosina 1992–2016 (15).

## Vankomysiinille resistentti enterokokki eli VRE

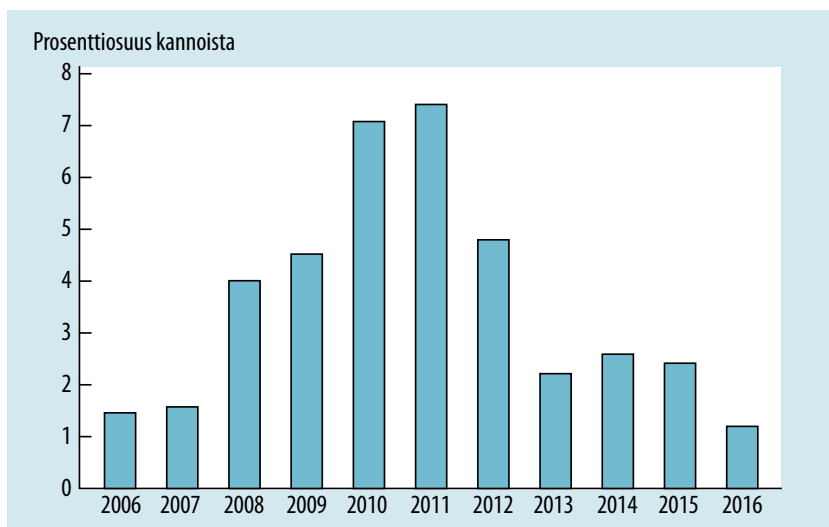
*Enterococcus faecalis* ja *E. faecium* voivat saada transposonissa siirtyvän *vanA*- tai *vanB*-geenin, jotka aiheuttavat vankomysiiniresistenssin soluseinän muutoksen myötä, kun vankomysiinin sitoutuminen estyy. *VanB*-kannat ovat yleensä herkkiä teikoplaniinille, mutta *vanA*-kannat ovat sillekin resistenttejä. Enterokokki on jo luonnostaan hyvin resistentti, joten käytännössä mahdollisiksi hoitolääkkeiksi jäävät linetsolidi, daptomysiini sekä kinupristiinin ja dalfopristiinin yhdistelmä. Suomessa VRE:n esiintyminen on vaihdellut vuosittain (KUVA 4) (15). Pääosa uusista tapauksista löytyy seulontanäytteistä. Kliiniset infektiot ja veriviljelylöydökset ovat meillä harvinaisia yksittäistapauksia (4).

Euroopan maissa tilanne on toinen. Muun muassa Irlannissa *E. faecium* -veriviljelylöydöksistä lähes puolet (46 %) oli vuonna 2015 VRE-kantoja (11). Pohjoismaiden tilanne on enimmäkseen hyvä, mutta esimerkiksi Tanska

on kärsinyt laajasta VRE-epidemiasta. VRE säilyy hyvin kuivillakin pinnoilla, joten sen juuri-minen sairaalaosastoilta on vaikeaa ja epidemia voi levitä hyvinkin laajaksi. Enterokokit ovat usein osa kolonisoivaa mikrobistoa ulosteessa tai kroonisissa haavoissa. Niiden taudinaiheuttamiskyky on huono, joten niistä ei joka tilanteessa ole tarpeen tehdä herkkyysmäärittystä. On kuitenkin tärkeää muistaa ottaa VRE-seulontaviljely potilaista, jotka tulevat sairaalaan hoitoon muista maista, jotta kannat eivät leviä sairaalaympäristössä enterokokki-infektioille alttiisiin, puolustuskyvyltään heikentyneisiin potilaisiin.

## Moniresistentti *Streptococcus pneumoniae*

Lasten vakavat pneumokokkitaudit ovat lähes hävinneet vuoden 2010 jälkeen, jolloin pneumokokkrokote liitettiin kansalliseen rokotusohjelmaan (19). Rokotus sisältää serotyyppejä, joiden mikrobilääkeherkkyys on huonontunut. Resistenttien pneumokokkien määrä onkin vä-



**KUVA 5.** Moniresistenttien pneumokokkien osuus Husin alueella vuosina 2006–2016. Moniresistenssin määritelmänä käytetty: Huonontunut penisilliiniherkkyys (R + I) ja huonontunut erytromysiini-, klindamysiini-, doksisykliini- ja sulfa-trimetopriimiherkkyys.

hentynyt rokotusten ansiosta erityisesti alle viisivuotiaiden lasten märkänäytteissä (20). Penisilliiniherkkydeltään huonontuneiden (R + I) kantojen osuus tässä ikäryhmässä Suomessa on vuodesta 2009 vuoteen 2016 pienentynyt 21 %:sta 14 %:iin (4). Samaan aikaan myös moniresistenttien kantojen osuus on selkeästi pienentynyt (KUVA 5).

Penisilliinille täysin resistenttien (pienin bakteerien kasvun estävä lääkeainepitoisuus, MIC > 2 mg/l) kantojen vähäinen osuutemme (< 1 %) verrattuna moniin Euroopan maihin on vielä erinomaisen pieni (11). Pneumokokkitauteja voidaan siis hoitaa penisilliinillä infektiopesäkkeen mukaan, kunhan herkkydeltään välimuotoisesti huonontuneisiin (herkkyystulos I) käytetään enimmäisannosta.

## Muut aerobiset bakteerit

**Moniresistentti *Neisseria gonorrhoeae*.** Vaikka tippuri on Suomessa harvinainen, se on maailmalla edelleen hyvin yleinen sairaus. Resistenssin ilmaannuttua kolmannen polven kefalosporiineille (keftriaksoni) Yhdysvaltojen tartuntatautien valvonta- ja ehkäisykeskukset (CDC) ovat luokitelleet *N. gonorrhoeae*n superbakteeriksi, ja WHO kehottaakin varautumaan

hoitoresistenttiin tippuriin (2). Toistaiseksi yhtään keftriaksonille resistenttiä kantaa ei ole Suomesta raportoitu. Fluorokinoloniresistenssi on ollut noin 60 % viime vuodet (4).

Mikrobilääkehoidon teho nielu- ja rektaalitippuriin on heikompi kuin genitaalialueen infektioiden. Siksi komplisoitumattoman nielu- ja rektaalitippurin ensisijaisena hoitona suositellaan käytettäväksi kahta mikrobilääkettä, yleensä keftriaksonia ja atsitromysiiniä (21). Husin alueen vuoden 2016 *N. gonorrhoeae* -kannoista atsitromysiiniresistenttejä oli 13 % (22). Ilmoitettujen tautitapausten määrä lisääntyi Suomessa vuonna 2016 noin 30 % verrattuna edelliseen vuoteen, ja vuonna 2017 tapausmäärät lisääntyivät THL:n tartuntatautien tilastotietokannan mukaan edelleen. Tuolloin tippuri todettiin lähes 600 potilaalla. Tämän muutoksen tiimoilta on tärkeää seurata myös resistenssin kehittymistä.

**Monilääkeresistentti (MDR) -*Acinetobacter baumannii* ja MDR- *Pseudomonas aeruginosa*.** *A. baumannii* on luonnostaan varsin mikrobilääkeresistentti. Monilääkeresistentin määritelmän se saa, jos se on resistentti meropeeneemille tai imipeneemille. Tällaiset kannat ovat jo melko yleisiä Etelä-Euroopassa sairaalapotilailla, mutta Suomessa vuonna 2016 alle



## Ydinasiat

- » Väestön kolonisoituminen moniresistentillä bakteereilla vaikeuttaa infektioiden hoitoa sekä lisää terveydenhuollon kustannuksia ja potilaiden kuolleisuutta.
- » Matkailu ja mikrobilääkkeiden väärä käyttö lisäävät kolonisoitumista resistenteilla bakteereilla.
- » Lievään turistiripuliin ei pidä käyttää mikrobilääkekuureja, koska ne lisäävät ESBL-kantajuuden riskiä.
- » MRSA-kantajuuteen voi vaikuttaa hyvällä käsi- ja keittiöhygienialla.
- » Sairaalahoidossa ESBL- *Klebsiella pneumoniae*- ja CPE-kannat ovat aiheuttaneet paikallisia epidemioita ja vaikeahoitaisia infektoita.
- » CPE-kantajat ovat yleisimmin ulkomaisista sairaaloista tulleita potilaita.

1 % kannoista oli resistenttejä karbapeneemeille (4,11). MDR- *P. aeruginosa* on määritelmän mukaan resistentti sekä keftatsidiimille että meropeneemille tai imipeneemille. Se on MDR- *A. baumannii* tavoin puolustuskyvyltään heikentyneiden sairaalapotilaiden ongelma, ja sen yleisyys Suomessa ja Euroopassa on suunnilleen sama kuin MDR- *A. baumannii* (4). Näitä bakteereja voi tulla potilaiden mukana kansainvälisissä sairaalasiirroissa, joten seulontaviljelyiden ottaminen siirtojen yhteydessä on tärkeää. Todettujen kantojen leviäminen sairaaloissa on estettävä asianmukaisin sairaalahygieenisin toimin.

## Lopuksi

Mikrobilääkkeiden määrääminen sovittuihin indikaatioihin ja kapeakirjoisia mikrobilääkkeitä suosivat infektioiden hoitosuositukset ovat tärkeitä taistelussa mikrobilääkeresistenssiä vastaan. Osassa suuren resistenssin maista ei vanhempia kapeakirjoisia lääkkeitä, kuten pivmesillinaamia, trimetopriimia, nitrofuran-

toinia ja fosfomysiiniä ole edes saatavilla, mikä johtaa laajakirjoisten mikrobilääkkeiden käyttöön ja resistenssin lisääntymiseen (23). Kun ESBL-kannat yleistyvät, nämä vanhat lääkkeet ovat edelleen käyttökelpoisia tavallisiin virtsatieinfektioihin.

Globalisaatio levittää resistenttejä bakteereja, jotka lisääntyvät väestössä. Mikrobilääkeresistenssin torjunta onkin koko yhteiskunnan ongelma ja vaatii konkreettisia käyttäytymismuutoksia kaikilla yhteiskunnan tasoilla. Mikrobilääkkeitä myyvien lääkeryritysten on huolehdittava siitä, että heidän myymänsä tuotteet on tuotettu tehtaissa, joiden jätevedet puhdistetaan, jolloin mikrobilääkejäämiä ei pääse ympäristöön.

Sosiaali- ja terveysministeriö julkaisi viime vuonna Mikrobilääkeresistenssin torjunnan kansallisen toimintaohjelman vuosille 2017–2021 (24). Toimintaohjelma haastaa koko yhteiskuntamme ottamaan osaa mikrobilääkeresistenssin torjuntaan. Tässä toiminnassa tulisi yhteisen terveyden (One Health) lähestymistapaa noudattamalla huomioida niin ihmiset, eläimet, kasvit ja ympäristö kuin elintarvikkeetkin. Tämän päämäärän saavuttamiseksi on asetettu tehtäväksi lukuisia eri toimenpiteitä, joita ovat muun muassa laaja koulutus ja valistus, tietojärjestelmien kehittäminen, suositusten ja ohjeistusten tuottaminen sekä mikrobilääkkeiden käytön ohjaus ammattilaisille. Jokaisen terveystoimittajan ja lääkärin olisi hyvä tutustua tähän ohjelmaan ja ottaa resistenssiä ehkäisevät toimet käyttöön omassa työssään. Kuka tahansa potilas voi olla resistentin bakteerin kantaja tietämättään, mikä on otettava huomioon jokaisessa potilaskontaktissa. Tutkimusta ja siitä kumpuavia uusia innovaatioita tarvitaan taistelussa mikrobilääkeresistenssiä vastaan. ■

REETTA SIHVONEN, FM, erikoistuva sairaalamikrobiologi

TANJA HOLMA, FT, sairaalamikrobiologi

ANU PÄTÄRI-SAMPO, LT, va. osastonylihlääkäri

HUSLAB, Kliininen mikrobiologia, Bakteriologian laboratorio, Helsinki

### SIDONNAISUUDET

Reetta Sihvonen, Tanja Holma: Ei sidonnaisuuksia

Anu Pätäri-Sampo: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD), muut sidonnaisuudet (Kliiniset mikrobiologit ry:n edustajana Pfizerin antibioottiresistenssityöryhmässä)

## KIRJALLISUUTTA

1. Karkman A, Virta M. Ympäristön vaikutus mikrobilääkeresistenssiin. *Duodecim* 2017; 133:2357–63.
2. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Geneva: World Health Organization 2014.
3. Jalava J, Rintala E, Lyytikäinen O. ESBL-entsyymejä tuottavien enterobakteerien torjunta on syytä suunnitella uudella tavalla. *Suom Lääkäril* 2013;68:1329–34.
4. Jalava J, Räisänen K, toim. Bakterien mikrobilääkeresistenssi Suomessa. Finres 2016. Terveystien ja hyvinvoinnin laitoksen työpaperi 42/2017.
5. Holma T. Characterization of bacteria causing outbreaks by using molecular methods in a clinical microbiology laboratory. Väitöskirja. Helsingin yliopisto 2015.
6. Kantele A, Laaveri T, Mero S, ym. Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2015;60:837–46.
7. Woerther P, Andremont A, Kantele A. Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. *J Travel Med* 2017;24(Suppl 1):S29–34.
8. Overdevest I, Willemsen I, Rijnsburger M, ym. Extended-spectrum beta-lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1216–22.
9. Antibioottiresistenssin seuranta. EVIRA 2017. [www.evira.fi/elaimet/elainten-terveys-ja-elaintaudit/laakitseminen/antibioottiresistenssin-seuranta/](http://www.evira.fi/elaimet/elainten-terveys-ja-elaintaudit/laakitseminen/antibioottiresistenssin-seuranta/).
10. Kolho E, Lyytikäinen O. Ohje moniresistenttien mikrobin tartunnantorjunnasta. Terveystien ja hyvinvoinnin laitoksen ohjaus 9/2014.
11. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2015. Tukholma: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2017.
12. Schwarz S, Johnson AP. Transferable resistance to colistin: a new but old threat. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2066–70.
13. Mediavilla JR, Patrawalla A, Chen L, ym. Colistin- and carbapenem-resistant *Escherichia coli* Harboring mcr-1 and blaNDM-5, causing a complicated urinary tract infection in a patient from the United States. *MBio* 2016. DOI: 10.1128/mBio.01191-16.
14. Ruppe E, Armand-Lefevre L, Estellat C, ym. Acquisition of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae by healthy travellers to India, France, February 2012 to March 2013. *Euro Surveill* 2014;19:20768.
15. Tartuntatautirekisterin tilastotietokanta. Terveystien ja hyvinvoinnin laitos. <https://thl.fi/ttr/gen/rpt/tilastot.html>.
16. Laine J, Huttunen R, Vuento R, ym. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemic restricted to one health district in Finland: a population-based descriptive study in Pirkanmaa, Finland, years 2001–2011. *Scand J Infect Dis* 2013;45:45–53.
17. Salmenlinna S, Raulo S, Nykäsenoja S, ym. MRSA sikatiloilla. *Suom Sairaalahygienial* 2016:191.
18. Jalava J. Ohje moniresistenttien bakteerien diagnostiikasta. Toteaminen, resistenssimekanismit ja kantajuusseulonnat. Terveystien ja hyvinvoinnin laitoksen ohjaus 3/2016.
19. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, ym. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children: a population-based study. *PLoS One* 2015;10. DOI: 10.1371/journal.pone.0120290.
20. Sihvonen R, Siira L, Toropainen M, ym. *Streptococcus pneumoniae* antimicrobial resistance decreased in the Helsinki metropolitan area after routine 10-valent pneumococcal conjugate vaccination of infants in Finland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:2109–16.
21. Bignell C, Unemo M, European STI Guidelines Editorial Board. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS* 2013;24:85–92.
22. Pätäri-Sampo A, Korhonen S. Bakteriilöydösten mikrobilääkeherkkyystilastoja (Helsinki ja Uusimaa) 2016. HUSRES Annual Report 2016. [www.hus.fi/ammattilaiselle/huslab-ammattilaisille/tilastot](http://www.hus.fi/ammattilaiselle/huslab-ammattilaisille/tilastot).
23. Pulcini C, Mohrs S, Beovic B, ym. Forgotten antibiotics: a follow-up inventory study in Europe, the USA, Canada and Australia. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 49:98–101.
24. Hakanen A, Jalava J, Kaartinen L. Mikrobilääkeresistenssin torjunnan kansallinen toimintaohjelma 2017–2021. Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 4/2017.

## SUMMARY

### Bacteria resistant to antimicrobials are becoming more common

Achievements of modern medicine could not have been possible without antimicrobial agents. Especially when taken for wrong indications and in inappropriate dosing, antibiotics create resistance in the community and in hospitals. Resistance development already complicates the treatment of basic and severe infections worldwide, increases health care costs, and causes excess mortality. ESBL *E. coli* prevalence increases in all age groups, and transport of people, animals, and food products spreads the resistance. MRSA is getting more common in the communities and spreads in the environment. ESBL and CPE *K. pneumoniae* infections can be fatal to infection-prone patients. Pneumococcal vaccination has decreased the number of resistant pneumococcal isolates in Finland, and is a useful tool for tackling resistance. Antibiotic stewardship and national action plans should consider individual patient care and the whole society.